



SINDROME DI KLIPPEL-TRENAUNAY Un approccio pratico a una malattia rara

Chiara è una ragazza di 14 anni, ha i capelli neri ed è molto carina. La madre ci racconta che la sua storia inizia fin dalla nascita. Chiara nasce ricoperta da un angioma piano rosso vinoso, che interessa circa il 90% della superficie corporea. Nel periodo perinatale cominciano a farsi evidenti anche le prime asimmetrie, la macrodattilia a livello sia delle mani che dei piedi, l'ipertrofia dell'arto superiore sinistro e dell'emivolto di sinistra, caratteristiche visibili anche oggi, durante l'esame obiettivo. La diagnosi viene formalizzata solo all'età di 8 anni e, anche dopo aver dato il nome alla malattia, Chiara viene lasciata da "sola" alle cure e al buon senso della mamma, che in base ai problemi che si presentano chiama in aiuto l'ennesimo specialista.

Sindrome di Klippel-Trenaunay, cos'è?

La sindrome di Klippel-Trenaunay (KTS), o sindrome angio-osteopertrofica, è una malattia congenita rara (colpisce circa 1/30.000 nati) caratterizzata dalla triade:

- *Malformazioni capillari* (in genere nevi flammei, detti anche angiomi piani o macchie vino-porto)
- *Malformazioni venose e linfatiche*
- *Emipertrofia ossea e dei tessuti molli*

La malattia occorre generalmente in modo sporadico, anche se in letteratura sono riportati casi aneddotici a trasmissione autosomica dominante. Si ipotizza anche una *ereditarietà paradominante*, in cui individui eterozigoti per una mutazione non manifestano le caratteristiche cliniche e la sindrome è clinicamente evidente nei soggetti in

cui si verifica, in uno stadio embriogenetico precoce, una mutazione somatica dell'allele normale¹.

Nella KTS le malformazioni vascolari, ossee e dei tessuti molli, sono presenti fin dalla nascita: tra queste la più evidente è il *nevo flammeo*, lesione vascolare che ricopre più frequentemente l'emisoma ipertrofico (*Figura 1A*). I nevi flammei sono lesioni non proliferative e non tendono alla regressione, ma gradualmente, con il passare degli anni, possono cambiare aspetto, virando da un colore più acceso (rosso vinoso) a uno più sfumato.

Le *malformazioni capillari* si distribuiscono per lo più a livello del sottocute, ma possono interessare anche i muscoli, le ossa e gli organi interni (in particolare, fegato, milza, vescica e colon).

Le *varici venose* compaiono in genere nel periodo in cui il bambino inizia a camminare e si distribuiscono prevalentemente agli arti inferiori. Possono coesistere anche anomalie del circolo linfatico e del sistema venoso profondo, che può essere assente, ipoplastico oppure ostruito.

Per quanto riguarda l'*ipertrofia ossea*, di solito la crescita asimmetrica delle ossa coinvolge prevalentemente un solo segmento scheletrico (ad esempio solo il femore o solo la tibia nell'arto inferiore), ma può colpire anche tutto un arto (*Figura 1B*). Nei casi con macrodattilia l'iperaccrescimento osseo può coinvolgere in modo simmetrico le dita di entrambe le mani o di entrambi i piedi.



Figura 1. Neonato affetto da sindrome di Klippel-Trenaunay. In A si osserva il caratteristico nevo flammeo che qui interessa estesamente il tronco e l'arto inferiore di sinistra. In B si osserva l'ipertrofia dell'arto inferiore e del piede omolaterale alla lesione vascolare. Da www.pediatricconsultant-live.com

Come si riconosce?

La diagnosi di KTS è clinica.

Nel neonato (ma anche nel bambino più grande) il sospetto di KTS dovrà essere posto sempre in presenza di un nevo flammeo e/o in caso di asimmetria degli arti.

Per fare la diagnosi è sufficiente il riscontro di almeno due dei tre caratteri distintivi di KTS sopra riportati.

La radiologia standard sarà poi utile nel definire con precisione la dismetria degli arti inferiori, mentre l'ecografia e la risonanza magnetica potranno essere impiegate per chiarire l'estensione delle malformazioni del letto vascolare e l'eventuale interessamento degli organi interni.

La diagnosi differenziale si pone principalmente con il linfedema e con la malattia di Proteus: nel primo caso mancano le lesioni cutanee, mentre nella malattia di Proteus l'ipertrofia degli arti non è evidente alla nascita, ma si sviluppa nel tempo e ha andamento progressivo; inoltre sono spesso presenti nevi epidermici o connettivali².

Quali sono i problemi principali di un paziente con questa sindrome e che cosa possiamo fare?

I problemi più frequenti sono ortopedici e dermatologici³.

• **Problemi ortopedici:** oltre all'ovvio problema estetico, nel bambino in crescita le asimmetrie degli arti possono condizionare la comparsa nel tempo di scoliosi e danno articolare. *Cosa fare?* In caso di dismetria < 1 cm è sufficiente un rialzo da inserire nella scarpa del lato più corto. In caso di dismetrie > 2 cm andrà considerato l'intervento di epifisiodesi per arrestare la crescita dell'arto più lungo. In caso di scoliosi in età prepubere e con angolo di Cobb tra i 20 e i 40 gradi, la scoliosi potrà essere gestita con bustini; con curve maggiori di 40 gradi la soluzione sarà verosimilmente chirurgica.

• **Problemi flebologici e dermatologici:** le regioni interessate dalla displasia del circolo venoso superficiale sono esposte al rischio di tromboflebiti, dermatiti da stasi venosa, ulcere cutanee e cellulite. *Cosa fare?* La gestione è in prima battuta medica: bendaggi compressivi e mantenimento degli arti inferiori in posizione di scarico venoso per contrastare la stasi venosa, antinfiammatori nelle flebiti e antibioticotierapia ai primi segni d'infezione. L'escissione chirurgica delle varici può essere considerata nei pazienti con sintomi gravi, a condizione che il circolo venoso profondo sia pervio. In letteratura è presente una segnalazione di terapia con sunitinib, che sfrutta l'azione di inibizione dell'angiogenesi per la terapia delle ulcere cutanee. Tuttavia gli effetti collaterali (come cefalea e affaticabilità) ne limitano pesantemente l'efficacia terapeutica⁴.

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Di fronte a un neonato con una malformazione vascolare cutanea estesa, cercare sempre eventuali asimmetrie degli arti.
- ❑ In paziente affetto da sindrome di Klippel-Trenaunay, eseguire una visita oculistica per escludere la presenza di glaucoma/cataratta.
- ❑ Nel follow-up è importante monitorare la dismetria degli arti inferiori ed effettuare controlli periodici della coagulazione, considerato l'elevato rischio di trombosi/tromboflebiti.
- ❑ È una malattia rara, per cui è previsto il codice di esenzione dalla spesa sanitaria: RN1510.

Evenienze possibili, ma rare, sono anche il *sanguinamento di emangiomi intestinali* o *del sistema genito-urinario* (per cui la comparsa di anemizzazione, ematochezia ed ematuria andrà sempre indagata), e la *trombosi venosa profonda con possibilità di embolia polmonare* (attenzione quindi alla comparsa di dolore acuto con tumefazione di un arto e sintomi respiratori). All'interno della sindrome sono descritte anche altre anomalie più rare, per esempio la macrocrania, malformazioni renali ecc.; vale la pena menzionare ancora le anomalie oculari, tra cui il *glaucoma* e la *cataratta*. Per escludere queste complicanze è necessaria l'esecuzione di una visita oculistica con fonometria; escluso il problema, non è necessario alcun follow-up.

Bibliografia

1. Happle R. Klippel-Trenaunay syndrome: is it a paradigmatic trait? *Br J Dermatol* 1993;128:465-6.
2. Esposito S, Ercolini P, Montini T, Rasca G. Una plica cutanea sospetta... il primo passo verso la diagnosi di sindrome di Klippel-Trenaunay. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2009;12(2). http://www.medicoebambino.com/?id=CL0902_10.html
3. Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, Stans AW, Clay RP, Glociczki P. Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998;73:28-36.
4. Nguyen S, Franklin M, Dudek AZ. Skin ulcers in Klippel-Trenaunay syndrome respond to sunitinib. *Transl Res* 2008;151:194-6.

Angela Pirrone, Sara Lega
Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Irene Bruno
e-mail: brunoi@burlo.trieste.it